

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **19802**

(13) **С1**

(46) **2016.02.28**

(51) МПК

A 61K 31/195 (2006.01)

A 61K 31/315 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

**(54) СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

(21) Номер заявки: а 20130219

(22) 2013.02.20

(43) 2014.10.30

(71) Заявители: Лелевич Сергей Владимирович; Лелевич Владимир Валерьянович; Шейбак Владимир Михайлович (ВУ)

(72) Авторы: Лелевич Сергей Владимирович; Лелевич Владимир Валерьянович; Шейбак Владимир Михайлович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Лелевич Сергей Владимирович; Лелевич Владимир Валерьянович; Шейбак Владимир Михайлович (ВУ)

(56) СМIRHOV В.Ю. и др. Журнал ГрГМУ. - 2009. - № 1. - С. 31-34.

РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е. и др. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. - 2008. - № 2. - С. 66-71.

СМIRHOV В.Ю. и др. Журнал ГрГМУ. - 2009. - № 3. - С. 51-53.

ВУ а 20110315, 2012.

RU 2381800 С1, 2010.

EA 15508 В1, 2011.

(57)

Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации, **отличающееся** тем, что содержит триптофан, цинка аспарат, таурин и аргинин при соотношении 1,0 : 1,75 : 6,25 : 10,0.

Изобретение относится к области экспериментальной медицины, а именно к экспериментальной наркологии, и может использоваться для коррекции метаболических нарушений в печени при прерывистой алкогольной интоксикации.

Необходимость данного изобретения вызвана многочисленностью метаболических нарушений в печени при алкогольной интоксикации и отсутствием оптимальных способов ее коррекции. Прерывистая алкогольная интоксикация представляет собой пример наиболее распространенной формы употребления алкоголя в человеческой популяции, а патологию печени, развивающуюся при этом, а также ее коррекцию детально можно изучить только в эксперименте на животных.

В настоящее время особое внимание должно уделяться изучению биологических аспектов развития алкоголизма как основе поиска новых, перспективных подходов к его лечению и коррекции. При оценке данных о воздействии этанола на метаболизм необходимо учитывать ряд дополнительных факторов, таких как непосредственное влияние алкоголя на желудочно-кишечный тракт и транспорт веществ, алкогольные поражения печени и морфофункциональные изменения мембран, нарушения питания и сопутствующая витаминная недостаточность, другие факторы. Знание точных метаболических нарушений при действии алкоголя и механизмов их формирования позволит определить конкретные инструменты к их целенаправленной коррекции.

ВУ 19802 С1 2016.02.28

В современной гепатологии используется достаточно широкий круг препаратов, применяемых при различных поражениях печени.

Одним из используемых гепатопротекторов является урзодезоксихолевая кислота (УДХК) [1]. Это гидрофильная нетоксичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-листохоловой кислоты. Механизм гепатопротекторного действия УДХК обусловлен мембраностабилизирующим, а также холеретическим эффектами.

Однако недостаточно изученным является использование данного препарата для коррекции аминокислотного обмена и ПОЛ при алкогольной интоксикации.

Другими применяемыми на практике гепатопротекторными препаратами являются аминокислотные композиции, в частности адеметионин [2]. Это природное вещество, производное метионина и АТФ, которое синтезируется в печени. Механизм гепатотропного действия адеметионина обусловлен участием в реакциях трансметилирования, синтезе полиаминов, реакциях сульфатирования и др.

Однако недостаточно изученными являются особенности корректирующего эффекта данного препарата на метаболические процессы в печени при прерывистом режиме алкоголизации.

Прототипом заявляемой гепатопротекторной смеси может являться препарат, выпускаемый под торговой маркой "Тавамин" [3]. Данный гепатопротектор используется для купирования нарушений, возникающих при токсических гепатитах, циррозе печени, печеночной энцефалопатии и т.д. В состав "Тавамина" входят следующие аминокислоты: валин, изолейцин, лейцин и таурин.

Недостатком данного препарата является отсутствие выраженного корректирующего эффекта на показатели перекисного окисления липидов, а также на структуру аминокислотного пула в печени, изменяемых при прерывистой алкогольной интоксикации.

Задачей изобретения является создание оптимальной композиции биологически активных веществ, позволяющей скорректировать нарушения функции печени, возникающие при прерывистой алкогольной интоксикации.

Поставленная задача решается путем создания композиции, в состав которой входит триптофан, цинка аспартат, таурин и аргинин в соотношении 1 : 1,75 : 6,25 : 10.

Одним из компонентов корректирующей смеси является предшественник серотонина - триптофан. Именно доступностью данной аминокислоты регулируется синтез серотонина в головном мозге. Данный нейромедиатор играет важную роль в регуляции тонуса сосудистой стенки, функции тромбоцитов, течения гепатитов и процессов регенерации печени, секреции гормонов и др.

Второй компонент заявляемого гепатопротектора - аспартат цинка - оказывает влияние на различные стадии синтеза основных нейромедиаторов, контролирует активность ряда ферментов обмена моноаминов, может вызывать изменения со стороны холинергической системы головного мозга и др.

Аргинин, также входящий в состав корректирующей смеси, является донором оксида азота и выполняет широкий спектр функций в различных органах, в том числе и печени. Оксид азота играет важную роль как медиатор нейротрансмиссии, способствует поддержанию нормального кровотока, препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Таурин - еще один компонент заявляемого гепатопротектора - выполняет множество функций в ЦНС при реализации нейропротекторного действия глутамата.

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Выполнялось внутрижелудочное введение этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25 % раствора в режиме прерывистой алкоголизации по следующей схеме: 4 суток алкоголизации - 3 суток внутрижелудочное введение эквивалентных количеств воды. Такие циклы повторяются 4 раза, с окончанием эксперимента на 28 сутки от начала

ВУ 19802 С1 2016.02.28

первого введения этанола [3]. Коррекция производится внутривенным введением корригирующей смеси в дозе 175 мг/кг массы тела, 2 раза в сутки по 3 дня в дни отмены этанола.

Приводим примеры, доказывающие возможность использования предлагаемой композиции для коррекции метаболических показателей в крови (пример 1) и аминокислотного пула в печени крыс (пример 2).

Пример 1.

Была произведена экспериментальная модель прерывистой алкогольной интоксикации по вышеописанной схеме. В крови определялся спектр биохимических показателей. В качестве корректоров выявленных нарушений использовались три аминокислотные смеси: "Тавамин", "Нейрамин" и заявляемая смесь, состоящая из триптофана, цинка аспартата, таурина и аргинина.

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) сопровождается определенными биохимическими изменениями в плазме крови (табл. 1). При этом статистически значимо снижались концентрации мочевины (на 38 %) и креатинина (на 16 %). В то же время отмечалось повышение гликемии и активности креатинкиназы. На активацию процессов ПОЛ при ПАИ указывало статистически значимое увеличение в плазме крови содержания малонового диальдегида (МДА) (в 4,6 раза).

Таблица 1

Активность ферментов и содержание субстратов в плазме крови крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатели	Экспериментальные группы				
	Контроль	ПАИ	ПАИ + "Тавамин"	ПАИ + "Нейрамин"	ПАИ + заявляемая смесь
ЛДГ (Ед/л)	1225±117	1257±111	975±93	1404±122	1608±84*#
Общ. белок (г/л)	62,3±2,90	59,3±4,48	59,5±1,59	67,38±2,69	67,6±1,29
АлАТ (Ед/л)	58,8±2,42	59,3±4,28	48,2±4,96	59,0±4,30	65,4±5,87
ГГТП (Ед/л)	9,38±1,19	7,33±0,33	7,67±1,31	6,88±0,40	7,13±0,48
АсАТ (Ед/л)	157±6,76	154±10,9	145±9,79	151±13,1	157±7,43
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	347±38,1	374±25,6	313±34,3	318±16,7	398±44,5
Мочевина (ммоль/л)	6,23±0,48	3,90±0,13*	4,45±0,33*	4,71±0,29*#	6,69±0,44#
Общий билирубин (ммоль/л)	10,9±1,34	10,7±0,9	10,8±1,33	8,39±0,65	9,91±0,69
Креатинин (ммоль/л)	50,2±2,71	42,1±2,94*	48,4±3,28	58,1±1,83*#	54,5±1,93#
Мочевая кислота (мкмоль/л)	99,0±4,08	82,4±15,5	134±20,0#	125±9,28*#	111±5,90#
Холестерол (ммоль/л)	2,11±0,06	1,82±0,15	2,18±0,16	2,38±0,16#	2,46±0,19#
МДА (мкмоль/л)	1,08±0,15	4,99±0,58*	4,21±0,92*	3,72±0,55*	1,31±0,18#
Витамин Е (мкмоль/л)	14,7±0,93	15,51±1,4	13,87±1,41	10,6±0,51*#	12,1±0,92*#
Общие нитриты (мкмоль/л)	13,85±1,16	37,83±5,25*	12,31±4,14#	29,0±2,29*	15,92±0,88#

* - статистически значимые изменения в сравнении с контролем.

- статистически значимые изменения в сравнении с группой ПАИ.

Заявляемая аминокислотная смесь оказывает выраженный корригирующий эффект на целый ряд биохимических параметров, измененных при ПАИ (табл. 1). Так в крови этот препарат нормализует содержание мочевины, креатинина, глюкозы, МДА, общих нитри-

тов и активность креатинкиназы. В то же время назначение заявляемой смеси статистически значимо повышает активность ЛДГ и снижает уровень витамина Е.

Пример 2.

Была произведена экспериментальная модель прерывистой алкогольной интоксикации по вышеописанной схеме. В ткани печени определялся спектр аминокислот. В качестве корректоров выявленных нарушений использовались три аминокислотные смеси: "Тавамин", "Нейрамин" и смесь, состоящая из триптофана, цинка аспартата, таурина и аргинина.

В данных экспериментальных условиях регистрируется четко выраженный нормализующий эффект заявляемой смеси в отношении уровня целого ряда аминокислот печени - аспартата, аланина, тауцина, а также глутатиона и этаноламина, содержание которых понижалось при ПАИ (табл. 2).

Таким образом, заявляемая аминокислотная композиция, в сравнении с "Тавамином" и "Нейрамином", обладает более выраженным корригирующим эффектом на активацию ПОЛ в печени. Этот препарат нормализует ряд показателей, характеризующих функциональное состояние печени: мочевины, креатинина, глюкоза, щелочная фосфатаза. Заявляемая смесь проявляет хорошо выраженный гепатотропный эффект, нормализуя уровни ряда аминокислот и глутатиона.

Таблица 2

Содержание аминокислот и их производных (нмоль/г) в печени крыс при коррекции прерывистой алкогольной интоксикации препаратами аминокислот

Показатели	Экспериментальные группы				
	Контроль	ПАИ	ПАИ + "Тавамин"	ПАИ + "Нейрамин"	ПАИ + заявляемая смесь
Аспартат	1418±133	819±105*	1152±170	1703 ±307#	1386±215#
Глутатион	15314±1234	20996±1454*	15079±1939#	13595±1090#	14495±2113#
Глутамат	3581±425	2969±320	3627±735	3567±606	3067±323
Аспарагин	306±61,8	187±29,6	204±27,2	234±36,3	234±83,9
Серии	1745±241	1452±245	1314±173	1925±262	1742±346
Глутамин	8177±1072	8217±571	7047±896	7210±1051	10209±1097
Глицин	2491±261	1862±184	1907±562	1789±235	1931±263
Треонин	909±121	484±93*	613±80,2	1057±170#	988±205
Аргинин	51,3±8,41	30,4±4,07	39,6±10,2	35,3±4,37	36,3±7,61
Аланин	520±119	777±107	697±104	691±155	338±67,3#
Тауцин	1336±282	2875±650*	4705±1310*	2482±597	1479±180#
ГАМК	69,1±17,5	23,5±3,44*	40,1±15,8	65,7±26,8	22,0±5,22*
Тирозин	338±64,6	130±24,5*	196±51,7	361±76,7#	209±70,8
Этаноламин	358±63,7	103±25,4*	210±113	340±109	133±60,2*

* - статистически значимые изменения в сравнении с контролем.

- статистически значимые изменения в сравнении с группой ПАИ.

Источники информации:

1. Харченко Н.В. Вирусный гепатит С // Здоровье Украины. - 2009. - № 9. - С. 4.
2. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени // Современная гастроэнтерология. - 2008. - № 3. - С. 81-83.
3. Патент РБ 14289, 2011.